

Physiologie de la contraction cardiaque

B. Crozatier

Le rôle de pompe du cœur pour apporter le sang aux organes est assuré par la contraction du muscle cardiaque qui est examinée dans cet exposé. C'est le calcium entrant dans la cellule par les canaux calciques de type L et libéré par le réticulum sarcoplasmique lors du potentiel d'action qui déclenche la contraction. Lors de la relaxation, le calcium est repompé par la Ca^{2+}-ATPase du réticulum sarcoplasmique et sort de la cellule par l'échangeur sodium-calcium. La contraction du muscle cardiaque isolé est étudiée par la relation liant force de contraction, vitesse de la contraction et longueur instantanée, ce qui définit, dans un espace tridimensionnel, une surface indépendante du temps représentant la contractilité qui peut être évaluée par un index (Vmax). Sur le cœur entier, la fonction ventriculaire peut être évaluée par la relation pression-volume télésystolique qui est théoriquement indépendante du remplissage ventriculaire et prend en compte la postcharge. La contraction est régulée par des mécanismes intrinsèques et extrinsèques (hormonaux et médicamenteux). Le principal mécanisme intrinsèque est représenté par la loi de Starling (augmentation de la contraction induite par une dilatation cardiaque). Il est dû à l'allongement des sarcomères et à une augmentation du niveau d'activation. Les catécholamines sont les hormones régulatrices principales. Au niveau cellulaire, elles agissent sur un complexe étroitement couplé associant le récepteur β-adrénergique, la protéine Gs et l'adénylate cyclase qui produit l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) qui active la protéine kinase A. Les médicaments principaux qui modifient directement la contraction sont les médicaments qui agissent sur les récepteurs adrénergiques et leurs voies de signalisation ainsi que les antagonistes des canaux calciques et les digitaliques qui bloquent la sodium-potassium ATPase. De nombreux agents thérapeutiques dont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine agissent essentiellement en périphérie. À côté de ces régulations à court terme, la contraction est régulée à long terme par la modulation des gènes des protéines.

Mots clés : Contraction ; Relaxation ; Précharge ; Postcharge ; Contractilité ; Système β-adrénergique

Plan

Introduction

Bien que le rôle du cœur ne se limite pas à l'éjection de sang dans la circulation – un rôle de glande endocrine a en effet été montré lors des deux dernières décennies avec, en particulier, la découverte du peptide atrial natriurétique ou du système rénine-angiotensine local – il n'en demeure pas moins que la fonction essentielle du cœur est l'apport de sang aux organes. Ce bref exposé des bases de physiologie cardiaque est donc centré sur la contraction avec deux parties : la première étudie la physiologie de la contraction en partant des bases cellulaires et moléculaires pour arriver à la contraction du cœur entier ; la seconde est consacrée à la régulation de la contraction.

Physiologie de la contraction

Excitation de la cellule cardiaque

Nous ne reprenons pas en détail ici les données électrophysiologiques qui sont traitées dans un autre chapitre de l'Encyclopédie mais nous décrivons rapidement les principales structures responsables de l'excitation du muscle cardiaque.

Potentiel d'action

Le potentiel d'action peut être divisé en plusieurs phases correspondant principalement au mouvement d'un ion (Fig. 1).

La phase 0 de dépolarisation rapide correspond à une entrée brutale de sodium dans la cellule.

Elle est suivie par la phase 1 de repolarisation rapide transitoire. Puis survient la phase 2, dite phase de plateau du potentiel d'action, liée à une entrée lente de calcium.

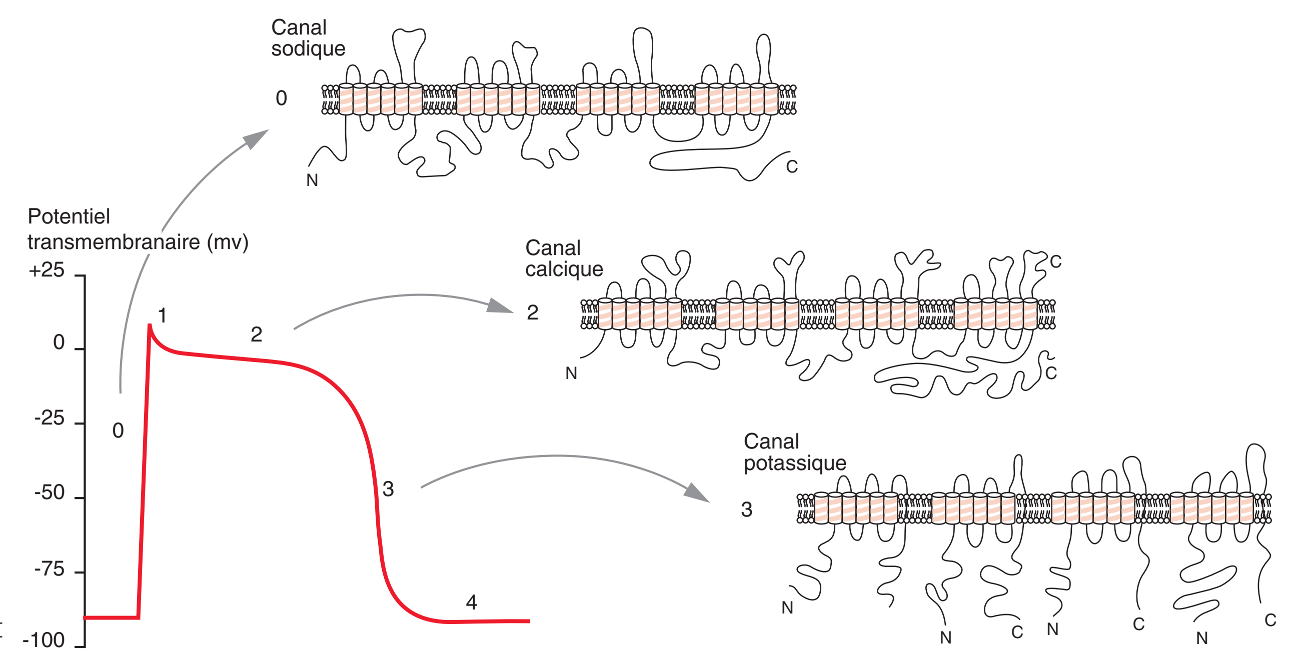


Figure 1. Représentation schématique d'un potentiel d'action transmembranaire d'une cellule de Purkinje cardiaque avec la représentation schématique des protéines des canaux impliqués dans les différentes phases. La montée rapide (phase 0) correspond à une entrée de sodium par un canal sodique. La phase 1 est une repolarisation partielle due à un courant potassique sortant (I_{to}). La phase 2 est le plateau du potentiel d'action avec une entrée intracellulaire de calcium par les canaux calciques de type L. La repolarisation (phase 3) est liée principalement à la sortie de potassium par les canaux potassiques.

Puis la phase 3 de repolarisation sous l'influence de courants potassiques sortants.

Enfin, la phase 4, dite de repos.

Différentes structures ioniques des membranes excitables

Il existe quatre grands types de canaux et pompes ioniques.

Les canaux ioniques voltage dépendant : canal sodique, canal calcique, canaux potassiques qui sont responsables de la génération des signaux électriques au cours du potentiel d'action.

Les systèmes de pompe, comme la Na^+-K^+-ATPase ou la Ca^{2+}-ATPase, qui assurent le maintien des gradients ioniques au repos.

Les systèmes d'échanges Na^+/Ca^{2+}, Na^+/H^+ qui interviennent dans la conservation des gradients pour deux ions différents et participent à la régulation des concentrations du calcium intracellulaire et du pH interne.

Les canaux ioniques couplés aux récepteurs d'hormones et des neurotransmetteurs.

Canaux ioniques voltage dépendant

On connaît maintenant la structure moléculaire des canaux ioniques qui a été déduite du clonage et du séquençage des gènes de ces molécules. Il s'agit de tétramères constitués de quatre domaines qui contiennent chacun six segments transmembranaires en hélice-α qui sont représentés dans la Figure 2. La représentation schématique de la structure des trois principaux canaux impliqués dans l'excitation du muscle cardiaque est montrée dans la Figure 1.

Canal sodium

C'est en 1952 que Hodgkin et Huxley [1], en utilisant la technique du voltage imposé sur le nerf de calmar, ont montré que la dépolarisation rapide résulte d'un courant entrant net de Na^+. Ce courant passe grâce à un système de porte ou *gating* qui comprend une porte d'activation (ni) et une porte d'inactivation (h). Le canal est formé de sous-unités : α et β. Les domaines transmembranaires hydrophobes, au nombre de 6 [2], se regroupent autour d'une boucle formant le pore du canal.

Un certain nombre de toxines sont spécifiques de ce système et agissent à différents niveaux. La tétrodotoxine agit comme un bouchon sur l'ouverture du canal sodium sans affecter le

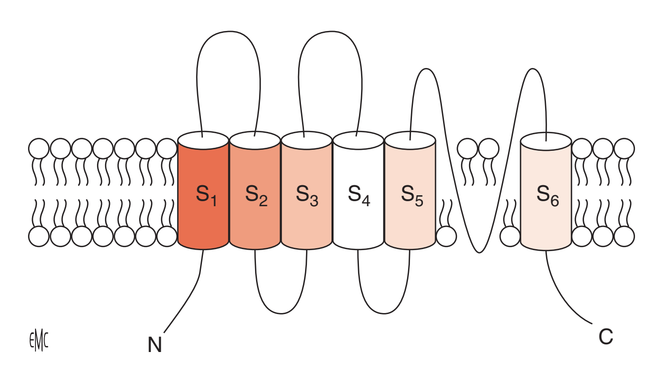


Figure 2. Représentation schématique de la structure d'un domaine canal ionique. Un canal ionique est un tétramère constitué de quatre domaines similaires à celui représenté ici. Chaque domaine comprend six hélices-α transmembranaires. On pense que c'est le segment S_4, positivement chargé qui ouvre le canal en réponse à une dépolarisation membranaire. N et C : extrémités amino- et carboxyterminale.

système d'activation et d'inactivation. Les toxines liposolubles (vératridine, batrachotoxine) agissent en ralentissant la vitesse d'inactivation. La fermeture du canal est ainsi retardée, permettant une entrée plus importante de Na^+, entraînant un allongement de la phase plateau du potentiel d'action et augmentant la quantité entrante de Na^+ d'un facteur 2 à 3.

Canal calcique [3]

Il est responsable de la phase plateau. Il existe deux types de canaux calciques dans le muscle cardiaque, les canaux T et surtout les canaux L sensibles aux dihydropyridines qui sont responsables du déclenchement de la contraction [4] (cf. infra). D'un point de vue moléculaire, les canaux calciques font partie de deux sous-groupes (Ca_v 1.2 pour les canaux de type L et Ca_v 3.2 pour les canaux de type T). Comme pour le canal sodique, ils possèdent de nombreuses sous-unités régulatrices (β, γ, α2, δ).

C'est grâce aux substances bloquant les canaux calciques comme les dihydropyridines (nifédipine, nitrendipine, etc.) qu'il a été possible de préciser les caractéristiques de ce canal.

Il fonctionne avec un système de porte d'activation (A ou g) et d'inactivation (I ou g') dont les vitesses sont respectivement de 10 à 20 ms et de 50 ms. Son seuil d'activation se situe aux environs de – 40 mV. Il véhicule le courant calcique lent entrant qui apparaît sur une préparation ne comportant pas de sodium

ou en présence de tétrodotoxine. Ce courant s'oppose à la repolarisation de la cellule et est responsable de la phase de plateau, caractéristique du potentiel d'action de la cellule cardiaque.

Les techniques de *patch-clamp* ont permis l'étude d'un canal unique dont le comportement peut être suivi au cours du temps et sous l'effet d'agents modifiant son comportement.

Canaux potassiques [5, 6]

Il existe de très nombreux canaux potassiques qui sont responsables de différents courants, particulièrement de la repolarisation. La majorité d'entre eux est formée de protéines comportant six segments transmembranaires, la région formant le pore se situant entre les segments 5 et 6 (Fig. 2). Les canaux potassiques s'assemblent entre eux pour former des homo- ou hétérotétramères. Ils sont dépendants du potentiel d'où leur acronyme Kv avec des sous-familles codées par des gènes différents (Kv1, Kv2, Kv3, Kv4) qui se distinguent par leur inactivation qui peut être rapide (canaux Kv4.2 et Kv4.3, responsables du courant sortant Ito) ou lente (Kv1.5 et Kv1.2).

Il existe par ailleurs un courant sortant dit « rectificateur retardé » (Ikr) qui intervient dans la fin du potentiel d'action et dont la base structurale est un canal appelé HERG. D'autres canaux qui sont dits silencieux transportent peu de courant comme les KvLQT1.

Les autres courants potassiques intervenant dans le potentiel d'action sont des courants entrants, particulièrement le courant dit « rectificateur entrant » Kir (K Channel Inward Rectifier). Il n'a pas de porte d'activation ou d'inactivation et il transporte un courant dès que le potentiel membranaire s'écarte du potentiel d'équilibre. Parmi les autres canaux de ce type, il existe des canaux régulés par la présence d'hormones comme le canal hyperpolarisant activé par l'acétylcholine (IKAch) ou un canal activé par la déplétion en adénosine triphosphate (ATP) intracellulaire (I_{KATP}).

Systèmes de pompe

Les systèmes de pompe consomment de l'énergie et servent à maintenir les gradients ioniques au repos. Ils sont totalement indépendants des canaux ioniques. On en distingue deux principaux : Na^+-K^+-ATPase et Ca^{2+}-ATPase.

Na^+-K^+-ATPase [7]

C'est la principale pompe. Elle est appelée ATPase car elle a la capacité de scinder l'ATP. Elle tend à accumuler le potassium à l'intérieur de la cellule et à expulser le sodium à l'extérieur. Elle est responsable en grande partie du potentiel de repos qui est déterminé avant tout par le gradient de concentration du potassium.

Elle est constituée de deux sous-unités polypeptidiques alpha de 100 kDa (kilodaltons) et bêta de 50 kDa dont les gènes ont été clonés. Elle se compose de trois types de sites pour les substrats ATP, Na^+, K^+ ; un site de coordination pour le magnésium ; un site de fixation pour les digitaliques.

En général, deux ions K^+ pénètrent dans la cellule lorsque trois ions Na^+ sont expulsés. L'équilibre ionique est donc modifié en même temps que la distribution des ions, et on parle alors de « pompe électrogénique ». Lors du transport actif, il se produit une hydrolyse d'ATP qui assure l'apport d'énergie chimique. L'enzyme impliquée dans cette hydrolyse est une Mg^{2+}-ATPase dépendante liée à la membrane. Son activité est augmentée par la présence simultanée de Na^+ et de K^+ dans le milieu, alors que chacun des ions pris séparément est sans effet. Cette pompe peut être bloquée par les digitaliques et en particulier par l'ouabaïne.

Pompe Ca^{2+}-ATPase [8]

La principale pompe Ca^{2+}-ATPase du myocyte est la Ca^{2+}-ATPase du réticulum sarcoplasmique (cf. infra). L'existence d'une Ca^{2+}-ATPase du sarcolemme a été démontrée plus récemment. Elle tend à faire sortir le calcium de la cellule et fonctionne selon un modèle comparable à la pompe Na^+-K^+-ATPase. Toutefois, elle n'est pas bloquée par les digitaliques. Elle joue probablement un rôle faible dans l'extrusion de calcium de la cellule.

Systèmes d'échange

Les systèmes d'échange Na^+/Ca^{2+}, Na^+/H^+ interviennent dans la corrélation des gradients pour deux ions différents et participent à la régulation des concentrations de calcium intracellulaire et du pH interne.

Système d'échange Na^+/Ca^{2+} [9]

Il peut être mis en évidence sur une préparation cardiaque à laquelle on ajoute un digitalique (cf. infra). Il existe alors une entrée de Ca^{2+} directement couplée à l'accumulation de Na^+ à l'intérieur de la cellule produite par le blocage de la Na^+-K^+-ATPase. Cette entrée se fait par l'intermédiaire d'un système d'échange faisant entrer un ion Ca^{2+} contre trois ions Na^+.

Système d'échange Na^+/H^+ [10]

Le système d'échange Na^+/H^+ est couplé à la régulation du Na^+ intracellulaire et est bloqué de façon spécifique par l'amiloride. Il tire son importance de son rôle dans le rétablissement du pH intracellulaire au cours des troubles métaboliques et pendant l'ischémie myocardique lors de l'acidification du milieu intracellulaire.

Canaux ioniques couplés aux récepteurs

Nous ne faisons que citer ces canaux couplés aux récepteurs et aux neurotransmetteurs : « canal nicotinique » (Na^+, K^+, Ca^{2+}), « canal muscarinique » (K^+), « canal GABA (*gamma amino butyric acid*) » (Cl^-), « canal glycine » (Cl^-).

> **Point fort**
>
> Le potentiel d'action cardiaque se fait en quatre phases pour lesquelles les responsables sont essentiellement les canaux Na^+, Ca^{2+} et K^+.
> Les systèmes de pompe (principalement le Na^+-K^+-ATPase du sarcolemme et la Ca^{2+}-ATPase du réticulum sarcoplasmique) consomment de l'énergie et sont responsables du maintien des gradients ioniques au repos.
> Les systèmes d'échange (Na^+-Ca^{2+} et Na^+-H^+) interviennent dans la régulation des gradients pour deux ions différents. Ils participent à la régulation du Ca^{2+} et du pH interne.

Couplage excitation-contraction [11]

L'entrée de calcium dans la cellule lors du potentiel d'action cardiaque va entraîner la contraction. Ce couplage excitation-contraction a pu être mis en évidence grâce à l'utilisation de protéines comme l'aequorine [12] qui deviennent luminescentes lorsqu'elles sont mises en contact avec du calcium (Fig. 3). Depuis, de nombreux marqueurs phosphorescents ont été développés. Ils ont permis la mise en évidence des étincelles calciques qui sont les évènements élémentaires à la base du couplage excitation-contraction dans le muscle cardiaque [13]. Un exemple de mesure de la concentration calcique dans un cariomyocyte qui utilise l'Indo-1 comme marqueur est montré en Figure 4.

Libération de calcium par le réticulum sarcoplasmique

La quantité de calcium entrant dans la cellule lors du potentiel d'action, principalement par les canaux de type L, mais aussi un peu par l'échangeur Na^+/Ca^{2+} à la fin du potentiel d'action, n'est pas suffisante par elle-même pour activer les

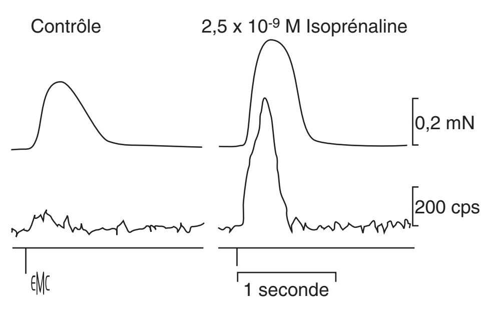


Figure 3. Mise en évidence du couplage excitation-contraction par la protéine bioluminescente aequorine. Le tracé du haut représente la force de contraction d'une préparation de trabécules d'oreillettes de grenouille et le tracé du bas est le signal d'aequorine qui augmente légèrement avant le développement de la force. Noter à droite l'augmentation considérable du signal aequorine et de la force développée après addition d'isoprénaline (d'après Allen [12]).

protéines contractiles. L'activation se fait au contraire par une libération de calcium par le réticulum sarcoplasmique, déclenchée par l'entrée de calcium (*calcium-induced calcium release*). Ce mécanisme a été clairement démontré par Fabiato sur des préparations de fibres pelées [14].

Les mécanismes biochimiques qui contrôlent le recaptage passent par l'intermédiaire de protéines constituant le réticulum sarcoplasmique : les canaux récepteurs de la ryanodine et la Ca^{2+}-ATPase du réticulum.

La région majeure responsable de la libération du calcium par le réticulum sarcoplasmique lors du *calcium-induced calcium release* est la région dite du « pied » ou diade (Fig. 5). Celle-ci est constituée de l'affrontement des tubules transverses qui sont une invagination de la membrane plasmique et qui contiennent les canaux dihydropyridines d'une part et les citernes terminales du réticulum sarcoplasmique qui contiennent les canaux récepteurs de la ryanodine d'autre part. Ces canaux sont appelés ainsi car ils sont les récepteurs d'un alcaloïde de plante, la ryanodine. Ils s'ouvrent lors de l'arrivée de calcium dans la cellule pendant la phase de plateau du potentiel d'action. Ils font partie d'un complexe multimoléculaire qui comprend une protéine appelée FKBP 12 qui est une immunophiline qui stabilise le récepteur ryanodine. Ce complexe contient en outre la protéine kinase A, la protéine d'ancrage mAKAP et les protéines phosphatases PP1 et PP2A [15].

Recaptage du calcium

Après la contraction, lors de la relaxation, le calcium libéré est recapté par la Ca^{2+}-ATPase du réticulum sarcoplasmique (*sarc [endo] plasmic reticulum* Ca^{2+}-ATPase ou SERCA) [8]. La Ca^{2+}-ATPase du réticulum sarcoplasmique est située dans la région longitudinale de ce réticulum (Fig. 5). Les analyses de clonage moléculaire ont identifié une famille de pompes Ca^{2+}-ATPase codées par trois gènes très homologues (SERCA1, SERCA2 et SERCA3). Le gène de SERCA2 code pour deux isoformes SERCA2a et SERCA2b. L'isoforme SERCA2a est la principale

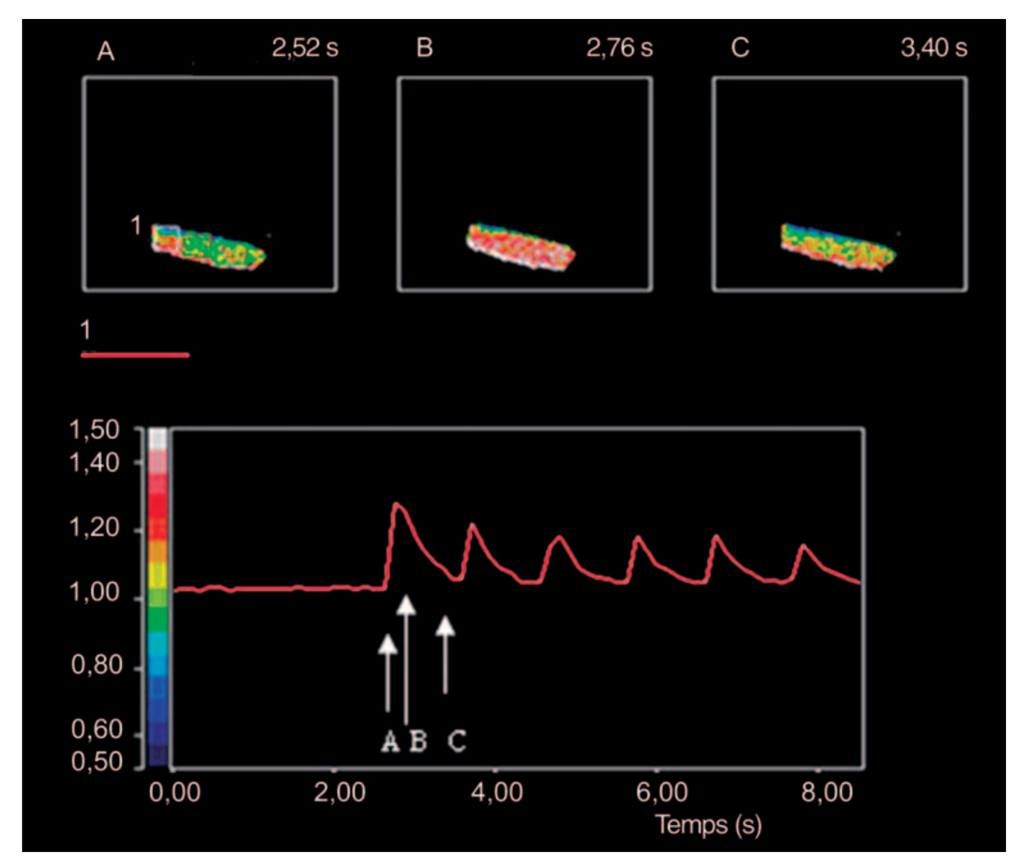


Figure 4. Exemple de tracé obtenu en microfluorimétrie, permettant de mesurer la concentration calcique instantanée d'une cellule. Des cardiomyocytes ont été isolés et un marqueur fluorescent (Indo-1) a été incorporé dans les cellules. Lorsqu'il est excité par une lumière de longueur d'onde de 380 nm, ce marqueur a pour propriété d'émettre une lumière à une longueur d'onde de 405 nm lorsqu'il est lié à au Ca^{2+} libre intracellulaire et une longueur d'onde de 480 nm lorsqu'il est lié au Ca^{2+} total (libre ou non dans la cellule). Le rapport entre les intensités recueillies entre ces deux longueurs d'onde correspond à la concentration en calcium libre (le calcium total étant supposé inchangé). Une cellule individuelle est examinée dans un champ de microscopie. La coloration de la cellule représentée dans les panneaux A, B et C en haut correspond au rapport (ratio) des deux longueurs d'onde 405/480 en pseudocouleurs dont l'échelle est donnée dans le panneau du bas. Les clichés A, B et C sont pris respectivement au début d'une stimulation électrique des cellules après une pause (A), au maximum de la libération de Ca^{2+} libre lors de la première contraction (B) et en fin de première contraction (C). Au cours du temps, la cellule change de coloration, passant du vert au rouge puis retournant au vert, ce qui correspond à un ratio passant d'un peu plus de 1.0 à environ 1.3 pour revenir à 1.0. Le tracé du bas correspond aux valeurs instantanées du ratio de tous les pixels individuels contenus dans la zone d'intérêt notée 1 dans le premier panneau du haut, zone qui est suivie au cours du temps. On peut noter que la libération de Ca^{2+} libre est plus forte au cours de la première contraction qui suit une pause, ce qui correspond à une libération plus importante de Ca^{2+} qui s'était accumulé dans le réticulum sarcoplasmique au cours de la pause. Ce phénomène appelé potentiation postpause est à la base des relations fréquence-force contractile.

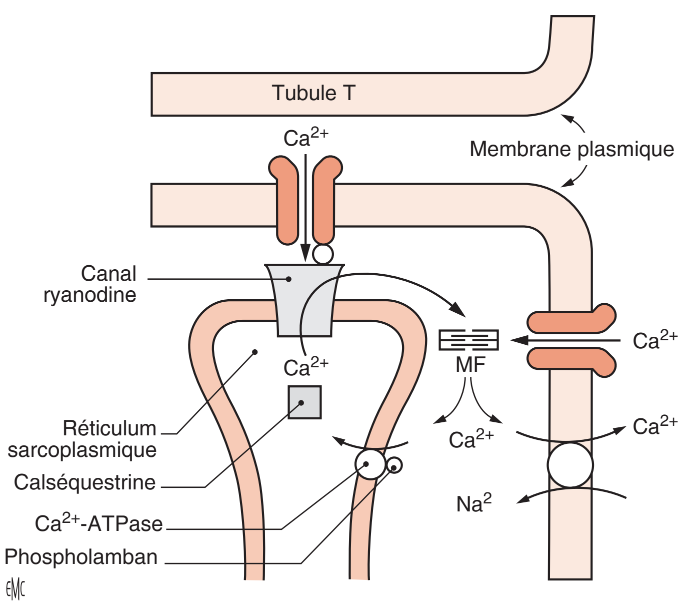


Figure 5. Représentation schématique de la libération et du recaptage de calcium dans la cellule cardiaque au niveau de la région du « pied » (affrontement des tubules T, invagination de la membrane plasmique avec les citernes terminales du réticulum sarcoplasmique). L'entrée de calcium dans la cellule par les canaux calciques lors de la phase de plateau du potentiel d'action, déclenche le *calcium-induced calcium release* qui libère une quantité plus importante de calcium par les canaux récepteurs de la ryanodine. Le calcium se fixe alors sur les protéines contractiles, entraînant la contraction. Lors de la relaxation, une partie du calcium sort de la cellule par l'échangeur Na^+/Ca^{2+}, et la plus grande partie est repompée par la Ca^{2+}-ATPase. Le calcium situé dans le réticulum peut être stocké dans des protéines comme la calséquestrine avant d'être disponible pour une nouvelle contraction.

isoforme exprimée dans le cœur. C'est une protéine constituée de 10 passages transmembranaires [8]. Son activité est contrôlée par une protéine, le phospholamban, qui inhibe son fonctionnement. L'inhibition de la Ca^{2+}-ATPase du réticulum sarcoplasmique par le phospholamban est levée lorsque ce dernier est phosphorylé [16]. La principale enzyme responsable de sa phosphorylation est la protéine kinase dépendante de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) (protéine kinase A), qui est activée par le système β-adrénergique (cf. infra). C'est par ce mécanisme de phosphorylation du phospholamban que les catécholamines améliorent la relaxation cardiaque puisqu'elles permettent à la Ca^{2+}-ATPase de recapter plus de calcium. Après son recaptage par la Ca^{2+}-ATPase, le calcium est stocké, avant sa libération lors d'une contraction ultérieure, dans différentes protéines du réticulum sarcoplasmique dont la principale est la calséquestrine.

Le calcium entré dans la cellule lors du plateau du potentiel d'action en ressort lors de la relaxation et de la diastole par l'intermédiaire principalement de l'échangeur Na^+/Ca^{2+} et accessoirement par la Ca^{2+}-ATPase du sarcolemme.

> *Point fort*
>
> Le Ca^{2+} est l'ion central du couplage excitation-contraction.
> Le Ca^{2+} entrant par le canal calcique n'est pas suffisant à lui seul pour entraîner la contraction mais son entrée dans la cellule déclenche une libération de Ca^{2+} (Ca^{2+}-*induced* Ca^{2+} *release*) des réservoirs du réticulum sarcoplasmique.
> Le Ca^{++} libéré lors de la systole est repompé par la Ca^{2+}-ATPase du réticulum sarcoplasmique à la fin de la systole.

Contraction-relaxation

Protéines contractiles [16]

La structure des protéines contractiles et le mécanisme biochimique de la contraction sont montrés dans la Figure 6. Schématiquement, en l'absence des protéines régulatrices que sont la troponine et la tropomyosine, l'actine et la myosine sont complètement activées et interagissent, ne nécessitant que la présence de Mg^{2+} et d'ATP pour commencer leur réaction conduisant à la contraction musculaire. Les protéines régulatrices troponine et tropomyosine inhibent la réponse contractile. Lorsque le Ca^{2+} se lie à la troponine, la réaction entre l'actine et la myosine peut se produire.

La myosine purifiée agit comme une ATPase. Elle est inhibée par le Mg^{2+} mais activée par de petites quantités de Ca^{2+}. Lorsqu'elle est combinée à l'actine, elle forme le complexe d'actomyosine qui est enzymatiquement encore plus capable de scinder l'ATP et qui est stimulé par le Mg^{2+} et le Ca^{2+}. C'est l'enzyme physiologiquement active du développement de la force.

La théorie des filaments glissants élaborée en 1966 par le laboratoire de Huxley est la base ultrastructurale de la loi de Starling (cf. infra). Dans cette hypothèse, la tension est générée par les ponts qui se forment entre les filaments épais et fins et la tension développée est d'autant plus forte que la position relative de l'actine par rapport à la myosine est meilleure.

Contraction du muscle cardiaque isolé [17, 18]

L'analyse de la performance mécanique des contractions du muscle papillaire nécessite la considération d'au moins quatre variables : la force développée correspondant à la charge que le muscle a à supporter, la longueur lors du raccourcissement, la vitesse de raccourcissement et le temps après le début de l'activation.

Pour analyser les phénomènes de la contraction, il est nécessaire d'utiliser un modèle de muscle cardiaque dans lequel il existe toujours au minimum un élément contractile (EC) actif arrangé en série avec un élément élastique (EE) passif.

Relations force-longueur (Fig. 7)

À l'état non stimulé, le muscle cardiaque peut être étiré comme un ruban élastique dont la rigidité augmente lentement au début et ensuite fortement pour des longueurs supérieures qui ne sont plus physiologiques. Pour une longueur initiale donnée de muscle au repos, produite par une petite charge, appelée précharge, le muscle peut être stimulé pour se contracter de différentes façons dépendant de sa charge. Le muscle peut se raccourcir avec juste sa charge initiale (contraction isotonique). À l'opposé, si l'extrémité du muscle est fixée pour empêcher le raccourcissement, une force isométrique est produite. Quand les contractions isométriques sont faites à partir de différentes longueurs initiales, la force isométrique change et la courbe longueur-tension active est ainsi décrite, correspondant à la courbe du haut de l'encart de la Figure 7. Physiologiquement, le muscle cardiaque se contracte avec une force développée telle qu'il soulève une charge appelée postcharge et un raccourcissement correspondant à cette charge. C'est une contraction isotonique avec postcharge.

Relations force-vitesse

Lorsque, dans un diagramme force-vitesse (ou charge-vitesse), on trace les différentes vitesses obtenues pour différentes postcharges, on obtient une courbe qui tend vers une valeur Vmax pour une charge nulle et qui croise l'abscisse en un point P_0 correspondant à la charge maximale. Pour différentes précharges (Fig. 7), on obtient une famille de courbes tendant vers la même Vmax. Une augmentation de contractilité déplace

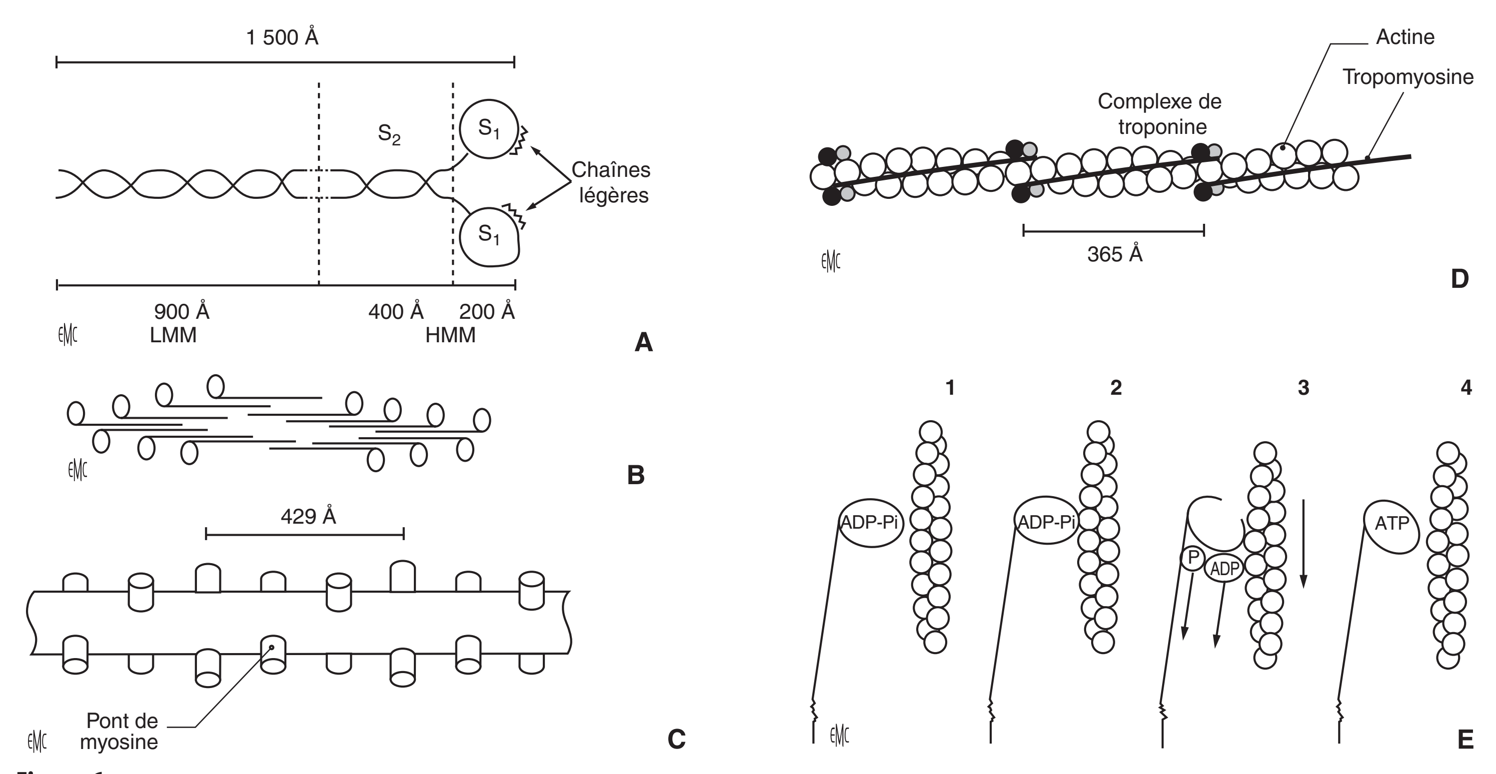


Figure 6.
A. Structure de la molécule de myosine constituant les filaments épais (bande A). C'est une protéine d'environ 500 kDa et de 1 300 Å de longueur, formée d'une portion à double hélice avec un point de clivage entre la méromyosine légère (LMM) et la méromyosine lourde (HMM) qui peut être divisée en deux portions : un fragment S_2 semblable à la portion de la LMM de la molécule et un fragment S_1 qui contient la portion ATPasique de la molécule.
B. Diagramme de l'agrégation des fragments de myosine dans le filament épais. La portion longue de la molécule tend à être orientée vers le centre du filament, les têtes enzymatiquement actives de la molécule étant orientées latéralement.
C, D. Structure et relations des filaments épais (C) et fins (D). Les ponts actifs de la myosine tournent progressivement autour du filament épais en faisant une révolution complète tous les 429 Å. Le filament fin qui a une longueur de 1 µm est formé d'une double hélice de molécules d'actine de 47 kDa et de 55 Å de diamètre. La tropomyosine se situe dans le sillon des deux chaînes d'actine et le complexe de troponine se trouve tous les sept sites d'actine.
E. Hypothèse d'un cycle des ponts en quatre phases. La partie de gauche de chaque section représente la queue S_2 et la tête S_1 de HMM porteuse de l'ATPase en face de la molécule d'actine à droite. La rotation du pont attaché à l'actine (2) déplace le filament d'actine avec probablement à ce stade libération d'ADP-Pi (adénosine diphosphate et phosphate inorganique). La liaison de l'ATP à un site de liaison nucléotidique libère le pont et le ramène à sa position de départ (4).

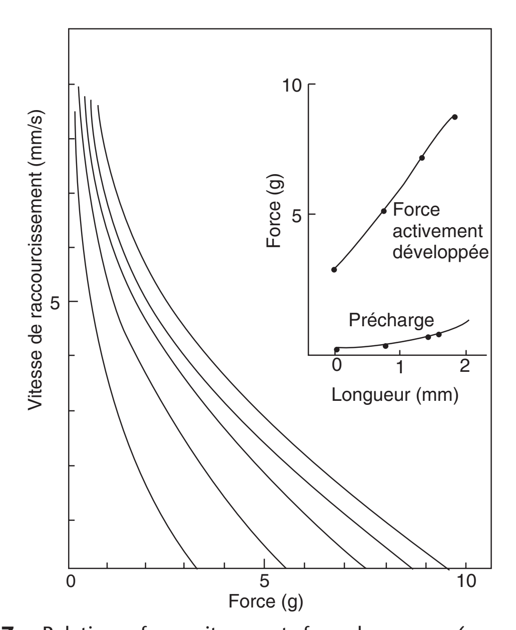


Figure 7. Relations force-vitesse et force-longueur (encart) de la contraction du muscle papillaire. L'augmentation de la précharge du muscle au repos entraîne son allongement. Pour chacune des précharges, le muscle développe une force active, d'autant plus grande que la longueur initiale était elle-même plus importante. La vitesse de contraction est plus importante pour des charges totales plus faibles. Lorsque, pour une même charge totale, on mesure la vitesse de raccourcissement pour des précharges différentes, on obtient une famille de courbes qui convergent pour une vitesse maximale Vmax obtenue à charge nulle.

la Vmax et l'ensemble des courbes vers le haut, ce qui déplace les différents P_0 vers la droite.

Relations force-vitesse-longueur

D'après ces faits, il est clair que les trois variables force-vitesse-longueur sont intimement liées et interdépendantes. Les techniques de *load clamp* et *zero-load clamp* ont permis de les préciser et de construire un diagramme tridimensionnel force-vitesse-longueur, reproduit schématiquement dans la Figure 8 où apparaît la surface indépendante du temps caractérisant la contractilité du myocarde.

Pour un état contractile donné, la surface créée par la relation force-vitesse-longueur est unique. Elle est atteinte très rapidement et elle est maintenue pendant une durée très longue, pratiquement jusqu'à ce que le raccourcissement maximal soit obtenu. En outre, comme le montre la Figure 8, la vitesse du raccourcissement est la même pour une longueur donnée pendant la contraction pour une même charge totale, indépendamment de la longueur à partir de laquelle la contraction commence, ainsi que du temps au bout duquel cette longueur est atteinte. Donc, la portion indépendante du temps de la relation force-vitesse-longueur sert à caractériser un état donné de « contractilité ». Cette surface force-vitesse-longueur indépendante du temps et de la longueur initiale est modifiée de façon significative par des interventions inotropes telles que les catécholamines (Fig. 8). Pour une charge et une longueur données, la vitesse de raccourcissement est augmentée de façon marquée. Une nouvelle surface est créée entre la force, la vitesse et la longueur, ce qui indique un changement de « contractilité ».

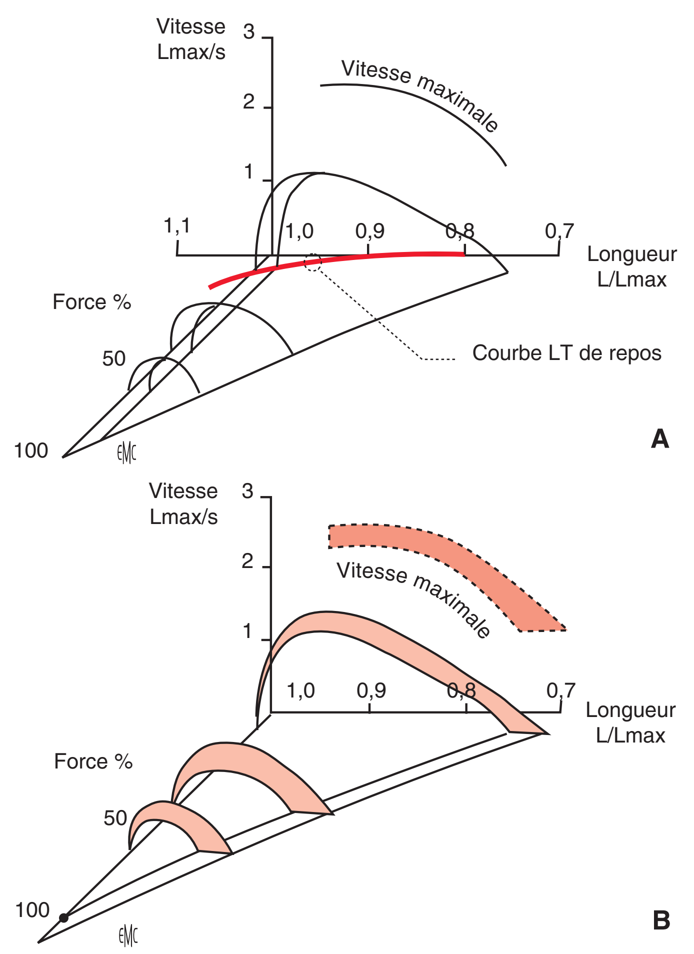


Figure 8. Représentation tridimensionnelle de la relation force-vitesse-longueur de la contraction d'un muscle papillaire. (D'après Brutsaert et Paulus [18]).

A. Contractilité de base. Six contractions différentes ont été représentées avec trois charges totales différentes et deux longueurs initiales différentes : l'une correspondant à Lmax (sommet de la courbe de Starling, normalisée à 1 sur l'axe des longueurs) et l'autre correspondant à une longueur initiale plus faible. Le plan (x, y), force-longueur, montre la courbe passive (courbe de repos) obtenue avec la charge totale la plus faible. La contraction qui part de ces points entraîne une vitesse de contraction qui revient à zéro dans le plan force-longueur en fin de contraction. On peut noter que : la contraction, pour deux précharges différentes et une charge totale donnée, suit une voie finale commune, la courbe finale dans le plan force-longueur obtenue pour des charges différentes correspondant à celle obtenue dans l'encart de la figure 7 ; l'ensemble des courbes tridimensionnelles de la contraction constitue une surface en forme de cornet qui représente la « contractilité » ; la courbe (vitesse maximale) du plan vitesse-longueur correspond à la courbe obtenue pour une charge totale nulle (projection de la surface en cornet sur ce plan).

B. Variation de contractilité. Modifications de la surface entraînées par une augmentation de la contractilité. Trois contractions avec des postcharges différentes sont représentées. Une augmentation de la contractilité se traduit par une élévation de la surface, ce qui est apparent sur le plan vitesse-longueur ainsi qu'une longueur finale plus courte dans le plan force-vitesse.

Vmax du muscle isolé comme index de contractilité

L'extrapolation à charge nulle de la portion indépendante du temps de la relation force-vitesse-longueur permet d'obtenir la Vmax : vitesse maximale de raccourcissement sans charge.

Ses avantages sont son indépendance par rapport à la longueur initiale du muscle et sa constance pour une grande étendue de valeurs de longueurs, probablement dans toute la gamme physiologique.

Elle caractérise donc la surface représentée par la contractilité et serait corrélée avec l'activité ATPasique de la myosine. Cependant, la contractilité du muscle isolé n'est pas un paramètre fixe qui serait constant pour un muscle donné. Au contraire, il dépend des conditions expérimentales qui imposent un degré donné de couplage excitation-contraction. C'est un événement fugace gardant en mémoire l'histoire des contractions précédentes. Trois exemples en sont le témoin.

Lorsque l'on passe brutalement d'une contraction isotonique à une contraction isométrique, la force des premières contractions isométriques décline progressivement pour atteindre une force diminuée de 25 % environ par rapport à la première contraction.

Une variation brutale de la longueur initiale d'un muscle se contractant en isométrie s'accompagne d'une augmentation immédiate de la force développée mais il existe une augmentation progressive de celle-ci qui n'atteint un plateau qu'après plusieurs secondes (cf. infra « activation longueur dépendante »).

Lorsque l'on change la fréquence de stimulation d'une préparation, on atteint un nouveau plateau d'équilibre après plusieurs secondes d'équilibration. Il s'agit là des relations fréquence-force contractiles dont il existe au moins deux composantes : la restitution et la potentiation [19].

Ces trois phénomènes de mémoire des contractions précédentes s'accompagnent d'un déplacement de la surface et, ainsi, de la Vmax indiquant bien un changement du degré d'activation qui n'est donc pas un paramètre fixe d'une préparation donnée.

Il faut aussi noter différents points importants de la relation fondamentale force-vitesse-longueur et de Vmax.

L'ensemble de ces relations n'est valable que pour des longueurs initiales du muscle comprises entre 95 et 87,5 % de Lmax (longueur permettant le développement d'une force maximale au sommet de la courbe de Starling, cf. infra). En effet, pour des longueurs initiales plus courtes, il existe une désactivation.

Comme on le verra (cf. infra), il a été suggéré que l'on peut relier le comportement musculaire pour différentes précharges à ce qui serait la base de la relation de Frank-Starling : la longueur des sarcomères. Ainsi, Lmax correspondrait à une longueur optimale des sarcomères de 2,2 mm alors que la longueur des sarcomères serait plus courte pour des longueurs de muscles inférieures. Néanmoins, l'activation du calcium myocardique est longueur dépendante et il existe une désactivation due au raccourcissement lors de la contraction. On ne peut donc plus considérer que la « précharge » et la « contractilité » sont des déterminants indépendants de la performance musculaire. Certains refusent ainsi les schémas qui viennent d'être présentés [20]. Ces diagrammes restent probablement un moyen conceptuel relativement simple pour comprendre la performance myocardique, mais il importe toujours de se souvenir que le niveau de couplage excitation-activation-contraction est longueur dépendant au début de la contraction et continue de varier avec le raccourcissement des fibres lors de la contraction.

Relaxation du muscle isolé [21]

Dans le muscle isolé, deux mécanismes principaux gouvernent la relaxation : la charge et l'inactivation. À ces deux facteurs s'ajoute un troisième dans le cœur entier, mais il existe aussi au niveau du muscle et même de la cellule isolée : l'inhomogénéité.

Dépendance à la charge de la relaxation du muscle cardiaque

La dépendance à la charge de la relaxation du muscle cardiaque (*load-dependent relaxation*) a été montrée sur des muscles cardiaques d'espèces comme le rat qui a un réticulum sarcoplasmique abondant alors que la dépendance à la charge n'existe pas dans une espèce comme la grenouille qui n'a qu'un réticulum sarcoplasmique peu développé ou lorsque l'on détruit le réticulum sarcoplasmique par de la caféine chez le rat [22].

La dépendance à la charge est encore plus apparente dans des expériences de *load-clamp*. La relaxation est fortement raccourcie lorsque l'on produit une augmentation brutale de la postcharge tardivement dans la systole ou lors de la phase isotonique

> **Point fort**
>
> Il y a deux protéines contractiles principales, l'actine et la myosine et quatre protéines régulatrices : les troponines C, I et T et la tropomyosine.
> L'unité contractile est le sarcomère qui apparaît en microscopie optique comme une alternance de bandes claires (I) correspondant essentiellement à l'actine et de bandes sombres (A) correspondant essentiellement à la myosine.
> La libération de Ca^{2+} qui se lie à la troponine libère la tropomyosine de son action inhibitrice sur l'interaction actine-myosine. La contraction du muscle cardiaque se fait par formation de ponts entre l'actine et la myosine, la rotation des têtes de myosine permettant le glissement des filaments l'un par rapport à l'autre et, ainsi, la contraction.

d'allongement dans une séquence physiologique de relaxation. Lorsque ces variations de charge sont établies lors des deux premiers tiers de la phase de contraction, les effets sur la relaxation sont opposés à ce qui apparaît pour la charge de relaxation lorsque l'on fait varier celle-ci dans la partie terminale du cycle. Ainsi, lorsque l'on pratique une augmentation brutale de la postcharge, lors du début de la phase de contraction, le début de la relaxation est retardé et se rapproche de la relaxation de la contraction isométrique.

Contrôle par l'inactivation

La sensibilité à la charge du muscle cardiaque diminue dans les conditions où le recaptage du calcium activateur a été supprimé. Dans ce cas, la relaxation ne semble plus commandée que par le processus d'inactivation, c'est-à-dire la totalité des processus qui conduisent au détachement des ponts d'actine-myosine. Ainsi, la dépendance à la charge de la relaxation dans le muscle cardiaque nécessite la présence de membranes qui séquestrent le calcium et, dans ce cas, la charge est plus importante que l'inactivation pour gouverner la relaxation. L'inactivation module la relaxation et, ainsi, la relaxation du muscle ventriculaire cardiaque dépend normalement de l'interrelation entre la charge et l'inactivation. À ces deux déterminants de la relaxation, Brutsaert a ajouté un contrôle par l'hétérogénéité [21] en notant que, dans des préparations multicellulaires, il existe un degré croissant de non-uniformité qui a été trouvé aussi bien dans l'espace que dans le temps. Cette non-uniformité est plus marquée lors de la relaxation et pour des charges élevées.

Contraction du cœur entier

Bien que les notions de systole (contraction) et de diastole (remplissage) apparaissent évidentes, les définitions possibles sont multiples. Une représentation schématique de la contraction, de la relaxation et de la diastole est donnée dans la Figure 9. À côté de celle représentée ici, on peut citer celle qui identifie la systole à la contraction isovolumique et à l'éjection, la relaxation à la phase de relaxation isovolumique et au remplissage rapide, la définition de la diastole étant la même.

Hétérogénéité de la structure et de la contraction ventriculaires

Contrairement au muscle papillaire, qui a une forme allongée avec des fibres à peu près parallèles, le ventricule gauche est, en première approximation, un ellipsoïde de révolution tronqué, c'est-à-dire une ellipse ayant le grand axe pour axe de symétrie (Fig. 9).

Au sein de ce muscle, les fibres ont des orientations différentes de l'endocarde à l'épicarde, les fibres mésopariétales étant à

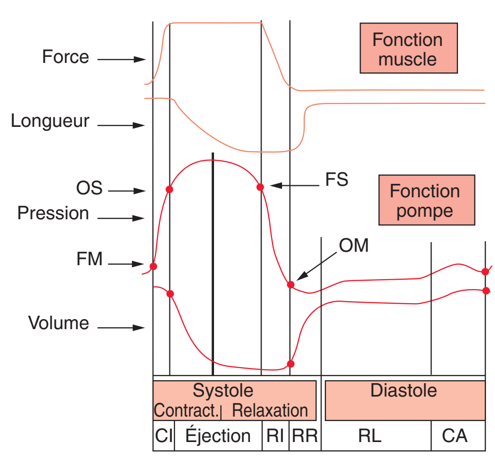


Figure 9. Diagramme schématique représentant un cycle cardiaque en considérant le cœur dans sa double nature de muscle et de pompe. Les tracés de force et de longueur d'une contraction (contract.) avec postcharge observés dans le muscle cardiaque isolé en séquence physiologique ont été synchronisés avec les tracés de pression et de volume ventriculaires. La systole et la diastole sont divisées en différentes phases : contraction isovolumique (CI) après la fermeture de la valve mitrale (FM), éjection entre l'ouverture des valvules sigmoïdes (OS) et la fermeture de valvules sigmoïdes (FS), relaxation isovolumique avant l'ouverture de la mitrale (OM) suivie du remplissage rapide (RR), du remplissage lent (RL) et de la contraction auriculaire (CA). (D'après Brutsaert et Paulus [18]).

> **Point fort**
>
> La contraction du muscle est déterminée par les conditions de charge (précharge et postcharge) et sa capacité intrinsèque à se contracter indépendamment des conditions de charge (la contractilité).
> La précharge est la force passive que subit le muscle juste avant la contraction, correspondant sur le cœur entier à la pression télédiastolique et la postcharge est la charge contre laquelle le cœur doit lutter pour éjecter (en première approximation sur cœur entier, la pression aortique moyenne).
> La contraction peut être analysée dans un diagramme tridimensionnel force-vitesse-longueur avec deux diagrammes principaux à deux dimensions : le diagramme force-longueur et le diagramme force-vitesse.
> Trois facteurs modulent la relaxation du muscle cardiaque : la charge au début de la contraction, l'inactivation et l'hétérogénéité du muscle.

peu près circonférentielles (Fig. 10) [23]. En outre, les contraintes pariétales ainsi que les longueurs des sarcomères ne sont pas uniformes mais sont maximales dans la région sous-endocardique en diastole. En systole, la longueur des sarcomères est la plus courte dans cette même région alors que c'est la zone où les contraintes sont les plus fortes [24].

Cette hétérogénéité de structure du ventricule entraîne une hétérogénéité de sa contraction qui est plus importante à la pointe du ventricule gauche qu'à sa base et plus importante dans la région mésopariétale qu'épicardique [25]. De nombreux facteurs peuvent accentuer cette hétérogénéité de la contraction. Dans les conditions physiologiques, la séquence d'activation (par le faisceau de His ou par stimulation directe d'un ventricule) modifie le raccourcissement des différentes régions lorsque l'on fait varier l'origine de la stimulation.

En pathologie, le facteur le plus connu d'hétérogénéité de la contraction ventriculaire gauche est l'ischémie mais, lors de l'hypertrophie par surcharge, les dilatations et épaississements ventriculaires se font aussi de façons différentes suivant les

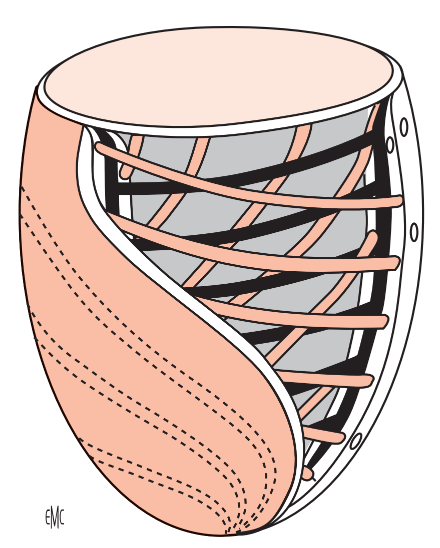


Figure 10. Représentation schématique de la forme ellipsoïdale du ventricule gauche et de l'orientation des fibres à l'intérieur de la paroi ventriculaire gauche. L'angle des fibres est opposé dans les zones sous-endocardiques et sous-épicardiques. Les fibres sont pratiquement circonférentielles dans la zone mésopariétale du ventricule gauche (D'après Streeter et Hanna [23]).

zones. Ainsi, les études de fonction ventriculaire gauche prendront en compte soit des dimensions segmentaires afin de caractériser les différences régionales de la contraction, soit le volume ventriculaire global en considérant la fonction moyenne des différentes zones myocardiques.

Élastance ventriculaire [26]

Une méthode pour analyser la fonction ventriculaire gauche est de considérer le cœur comme une pompe dont l'élastance, c'est-à-dire le rapport pression/volume correspondant à l'inverse d'une résistance, est variable au cours de la contraction pour atteindre un maximum en fin de systole.

L'élastance en fonction du temps (t) est alors définie comme :

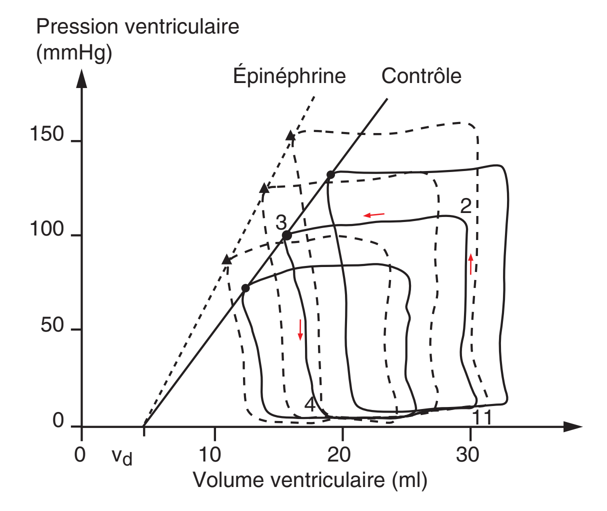
$E(t) = P(t)/[V(t) - Vd]$

où P(t) est la pression instantanée, V(t) le volume instantané et Vd une constante. E(t) passe par un maximum en fin de systole, et cette valeur appelée Emax est indépendante de la longueur initiale des fibres, ne dépendant que de la postcharge et de la contractilité. Ainsi, si on trace, pour une contractilité donnée, une relation entre la postcharge et la pression télésystolique, on obtient une relation linéaire et, en théorie, indépendante de la précharge. La pente de la relation télésystolique augmente pour des augmentations de contractilité induites par des agents inotropes (Fig. 11) [27].

L'avantage principal de cette analyse est qu'elle étudie le cœur entier comme un système muscle-pompe et que la relation pression-volume télésystolique définissant l'état inotrope du ventricule est indépendante de la précharge et inclut la postcharge.

Cependant, des études ont montré que la relation n'est pas complètement linéaire [28]. Elle est en effet influencée par de nombreux facteurs : l'impédance du circuit d'éjection, la fréquence cardiaque, l'interaction ventriculaire, la perfusion coronaire et les contrôles réflexes. En outre, une curvilinéarité de la relation a aussi été montrée, avec en particulier un effet de la précharge [28] soit par désactivation pour des longueurs musculaires importantes [29], soit par allongement des éléments élastiques.

La relation a donc probablement un intérêt plus limité pour son utilisation en explorations fonctionnelles pour caractériser la contractilité ventriculaire que ce que l'on pensait il y a quelques années, mais l'utilisation de la relation pression-volume tout entière apporte une caractérisation de la performance de la pompe qui permet de séparer les facteurs de charge des propriétés ventriculaires et elle identifie les propriétés systoliques et diastoliques en termes communs, ce qui aide donc à clarifier leur interrelation.



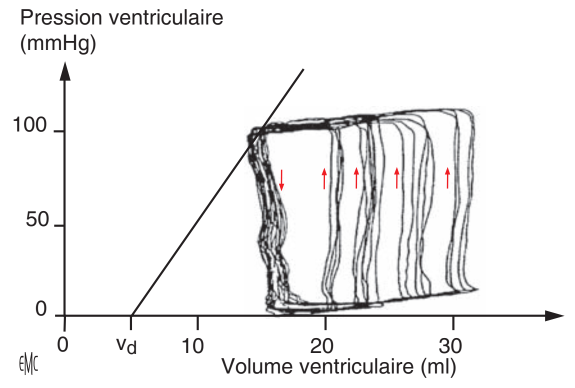


Figure 11. Représentation des courbes pression-volume obtenues sur cœur isolé de chien. Les points télésystoliques indiqués ont été obtenus en conditions contrôles (ronds noirs) et lors d'une augmentation de contractilité obtenue par perfusion d'épinéphrine (triangles noirs). Les points télésystoliques obtenus en condition contrôle s'alignent quelles que soient les conditions de précharge et de postcharge. Lorsque la contractilité est augmentée, la droite devient plus pentue en conservant la même abscisse à l'origine. (D'après Suga et al. [27]).

■ Régulation de la contraction

Adaptation intrinsèque : loi de Starling du cœur [30]

Cœur entier

Starling a résumé en ces termes les résultats de ses études en 1918 : « Dans des limites physiologiques, plus le volume du cœur est grand, plus l'énergie de sa contraction et les modifications chimiques sont importantes à chaque contraction. » Depuis cette description initiale, les courbes dites de Starling ont été tracées de trois façons différentes.

La première lie la pression ou le volume télédiastolique aux valeurs télésystoliques dans une contraction isovolumique. Cette représentation est analogue à celle de la relation entre la longueur initiale et la longueur télésystolique du muscle papillaire isolé. Dans la deuxième représentation, l'abscisse est le volume télédiastolique alors que l'ordonnée est le travail externe du ventricule gauche pour diverses postcharges représentées par la pression aortique moyenne. La troisième approche est celle de Guyton [31] qui relie le débit cardiaque à la pression veineuse moyenne ou à la pression auriculaire gauche.

C'est Sarnoff [32] qui a le premier testé l'hypothèse d'une famille de courbes de Starling lors de diverses influences neurohormonales qui entraînent des variations de contractilité, comme celle induite par stimulation du ganglion stellaire (Fig. 12).

Ross [33] a énoncé le concept de réserve de précharge et de la désadaptation à la postcharge. Ce concept, décrit dans la

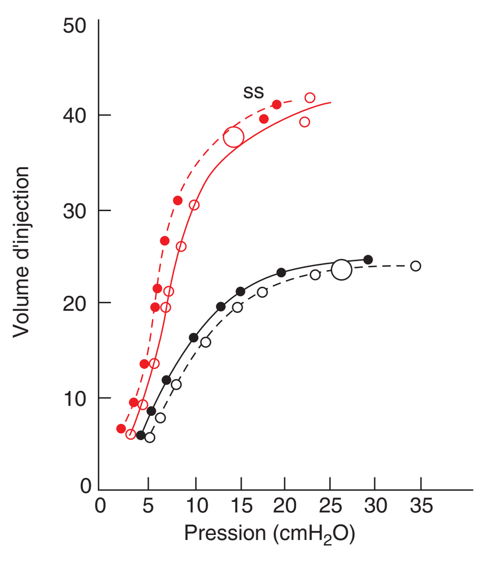


Figure 12. Courbes de fonction ventriculaire de Sarnoff, c'est-à-dire travail d'éjection en fonction de la pression auriculaire moyenne (courbe pointillée) ou en fonction de la pression ventriculaire gauche télédiastolique (courbe continue). Les courbes c ont été obtenues dans les conditions contrôles, alors que les courbes indiquées ss (rouges) ont été obtenues lors de la stimulation électrique du ganglion stellaire. On constate ainsi clairement le déplacement de la courbe de fonction ventriculaire gauche vers le haut sous l'effet de la stimulation sympathique.

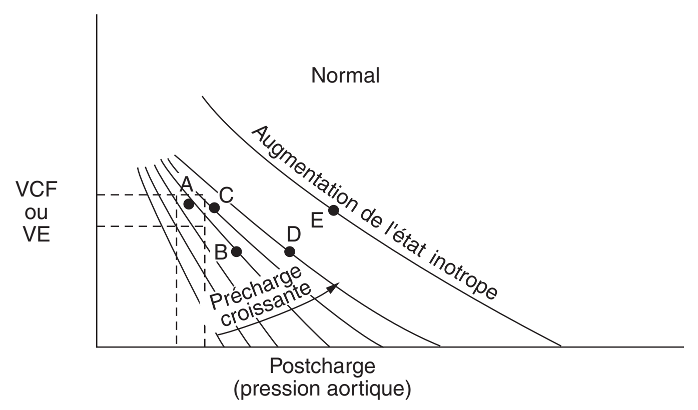


Figure 13. Relations entre la force (postcharge) et la vitesse (VCF : vitesse moyenne de raccourcissement des fibres circonférentielles du ventricule gauche ou VE : volume d'éjection) lors de l'éjection ventriculaire du cœur normal. Dans des conditions où la charge est modifiée de façon aiguë, la relation entre la pression aortique systolique et le volume d'éjection peut être employée. Les lignes continues indiquent l'effet sur la relation force-vitesse de l'augmentation du volume télédiastolique ou précharge. Les lignes verticales et horizontales discontinues autour du point A indiquent les conditions relativement étroites de variation de postcharge et de VCF dans les conditions normales. Lorsque la postcharge est augmentée alors que la précharge est conservée constante, la VCF diminue (point B) et lorsque la précharge et la postcharge augmentent, la VCF peut être maintenue constante (point C). Cependant, lorsque la limite de réserve de précharge est atteinte dans le cœur normal, toute nouvelle augmentation de la postcharge entraîne une chute de la VCF et du volume d'éjection (point D). La réserve de précharge est augmentée lorsque la courbe force-vitesse est déplacée par un stimulus inotrope positif ; une augmentation encore plus importante de la postcharge peut alors n'entraîner aucune chute de la VCF (point E). (D'après Ross [33]).

Figure 13, est une autre représentation de la loi de Starling du cœur entier. Malgré l'importance de ces diverses relations et malgré le fait que la loi de Starling du cœur demeure une loi fondamentale de la fonction ventriculaire du cœur in situ, un certain nombre d'observations méritent d'être faites.

La « réserve de précharge », c'est-à-dire la capacité du cœur à se dilater, est probablement limitée sur le cœur in situ, car plusieurs études récentes ont montré que le cœur in situ fonctionne près de la partie verticale de la relation passive pression-volume télédiastolique lorsque le thorax est fermé, contrairement à ce qui existe à thorax ouvert où la « réserve de précharge » est très grande car le cœur est beaucoup plus petit.

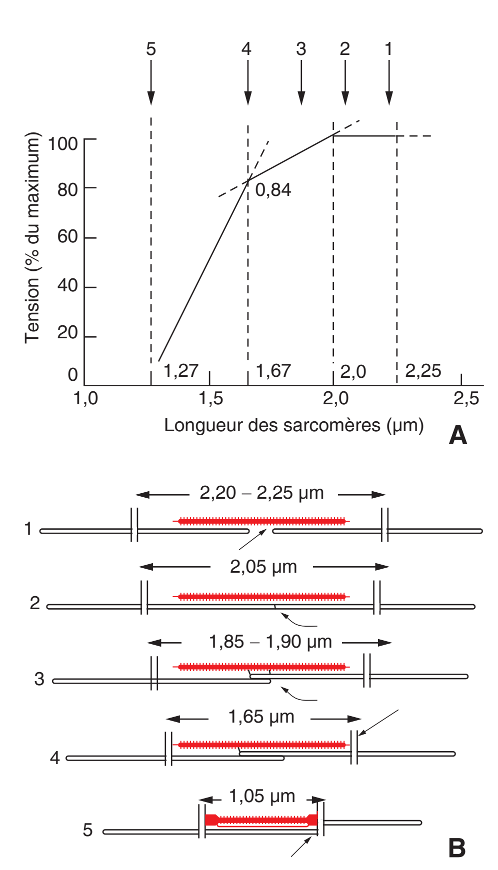


Figure 14. Représentation schématique de la théorie des filaments glissants et de la courbe tension-longueur d'après Huxley [35] et adaptée pour le muscle cardiaque. Une courbe tension développée en fonction de la longueur des sarcomères est représentée en A. Dans le muscle squelettique, les sarcomères peuvent être étirés au-delà de 2,3 µm jusqu'à 3,5 µm, produisant la partie descendante de la courbe qui n'existe pas dans le cœur (partie discontinue). Les recouvrements des filaments d'actine et de myosine pour des longueurs de sarcomères de 2,2 à 1,05 µm (points 1 à 5 de A) sont représentés en B.

Nous avons vu, dans le chapitre sur la contraction du muscle isolé, que la contractilité n'est pas un paramètre fixe. C'est encore plus vrai au niveau du cœur entier où, outre des réflexes liés à la stimulation sympatho-para-sympathique mis en jeu par des modifications de charge, un certain nombre de facteurs modifient les courbes de fonction ventriculaire lorsque l'on produit des variations aiguës de la charge : le réflexe de Bainbridge (augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle en réponse à la perfusion d'un soluté physiologique), l'effet Anrep (restauration partielle progressive du volume d'éjection après une augmentation brutale de la pression systolique) qui a été attribué à la récupération d'une ischémie sous-endocardique transitoire, l'effet Bowditch (variation de la force contractile en fonction de différentes fréquences cardiaques) [19], l'interaction cœur-poumon et l'interaction interventriculaire [34].

Muscles et cellules isolés [30]

La base ultrastructurale de la loi de Starling est la théorie des filaments glissants élaborée en 1971 par le laboratoire de Huxley (Fig. 14) [35]. Selon cette hypothèse, la tension est générée par les ponts qui se forment entre les filaments épais et fins et la tension développée est d'autant plus forte que la position relative de l'actine par rapport à la myosine est meilleure. Cette relation entre l'ultrastructure et la contraction avait été proposée avec des arguments importants dans le muscle squelettique et elle a été retrouvée en partie dans le cœur [24]. Cependant il

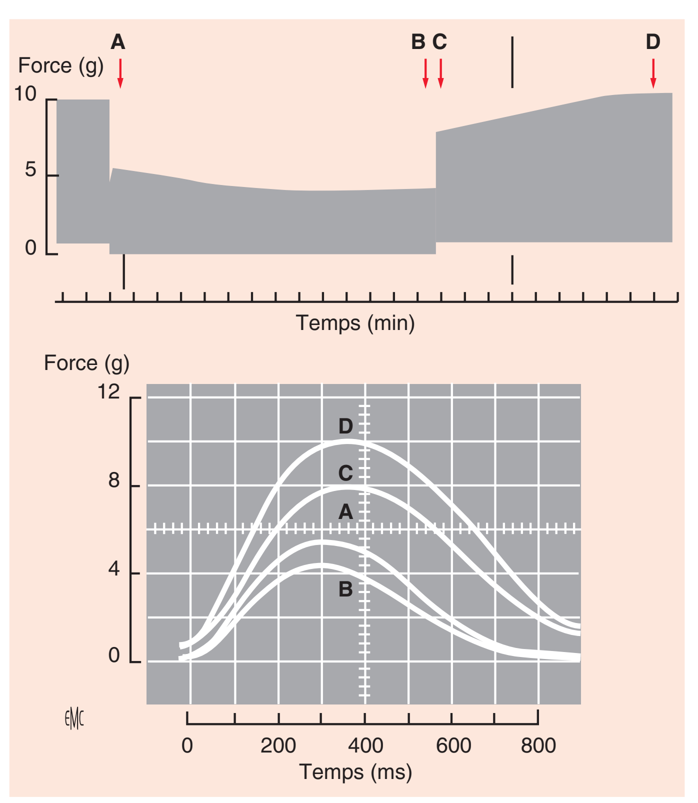


Figure 15. Démonstration princeps du caractère longueur dépendant de l'activation d'un muscle papillaire qui se contracte en isométrie. On voit en haut de la figure que la force est diminuée brutalement par une chute brutale de la précharge (A), ce qui est suivi d'une diminution progressive supplémentaire de la force jusqu'à B en fonction du temps. L'inverse est vrai avec une brusque augmentation de la précharge (points C et D). Les tracés du bas montrent les courbes de la force correspondant à ces quatre points. (D'après Parmley et Chuck [36]).

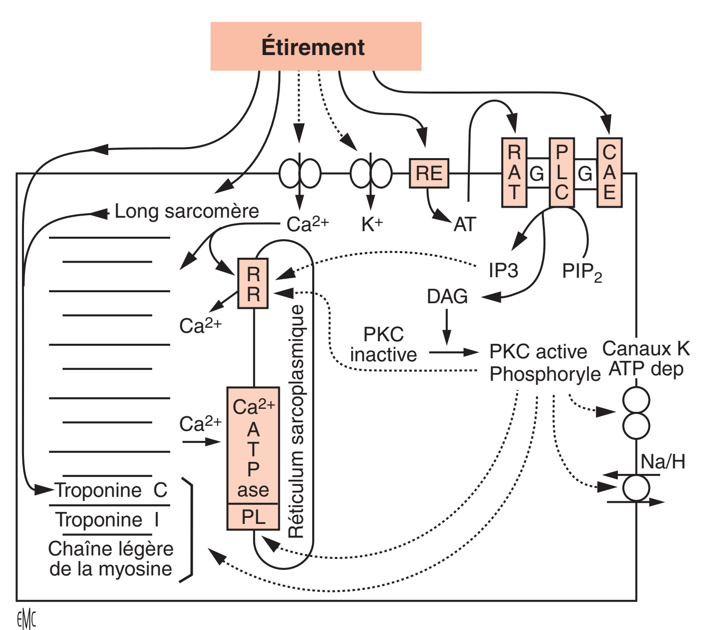


Figure 16. Représentation schématique des effets de l'étirement d'un cardiomyocyte. Les traits pleins représentent les mécanismes démontrés qui produisent une augmentation de la contraction : allongement des sarcomères (long sarcomère : longueur sarcomère), changement d'affinité des protéines contractiles pour le calcium, activation des canaux activés par l'étirement (CAE) et de récepteurs d'étirement (RE) qui font produire de l'angiotensine II (AT) par la cellule. L'AT libérée se fixe sur ses récepteurs (RAT) qui activent la phospholipase C (PLC) par l'intermédiaire d'une protéine G. Les traits discontinus représentent les mécanismes probables mais encore discutés. PIP_2 : phosphatidyl inositol, IP3 : inositol triphosphate, DAG : diacylglycérol, PLC : phospholipase C, RR : récepteurs de la ryanodine, PL : phospholamban. (D'après Crozatier [37]).

est apparu, dès les années 1970, que l'activation du cardiomyocyte est en grande partie longueur dépendante, c'est-à-dire que toutes les conditions expérimentales étant inchangées par ailleurs, une augmentation brutale de longueur du muscle modifie brutalement la force de contraction (Fig. 15) selon un mécanisme qui peut correspondre à la théorie des filaments glissants, mais il existe ensuite une augmentation de la force de contraction qui est liée à un changement de l'activation du muscle [36]. Le caractère longueur dépendant de l'activation a été largement confirmé après sa description initiale [20]. Parmi les mécanismes cellulaires responsables de ce phénomène, il faut citer un changement d'affinité des protéines contractiles pour le calcium et des variations du calcium activateur apparaissant soit directement, soit par l'intermédiaire de canaux ioniques activés par l'étirement. Ces canaux sont couplés à la phospholipase C qui clive le phospho-inositol diphosphate pour produire de l'IP3 et du diacylglycérol qui active lui-même la protéine kinase C (PKC) qui induisent des phosphorylations intracellulaires et modifient la contractilité (Fig. 16) [37].

Régulation extrinsèque

β-récepteurs et AMPc [38] (Fig. 17)

La stimulation β-adrénergique par les catécholamines représente un mécanisme de contrôle clé qui régule les performances métabolique, électrique et mécanique du myocarde.

Après fixation de l'hormone sur les récepteurs β, une chaîne de réactions (Fig. 16) entraîne la production d'AMPc.

Structure des récepteurs *β*-adrénergiques

Le clonage et le séquençage de l'acide désoxyribonucléique (ADN) des récepteurs β-adrénergiques purifiés a permis de déduire la structure des récepteurs β. Les récepteurs β1 et β2 sont codés par deux gènes distincts. Ce sont des protéines à sept domaines

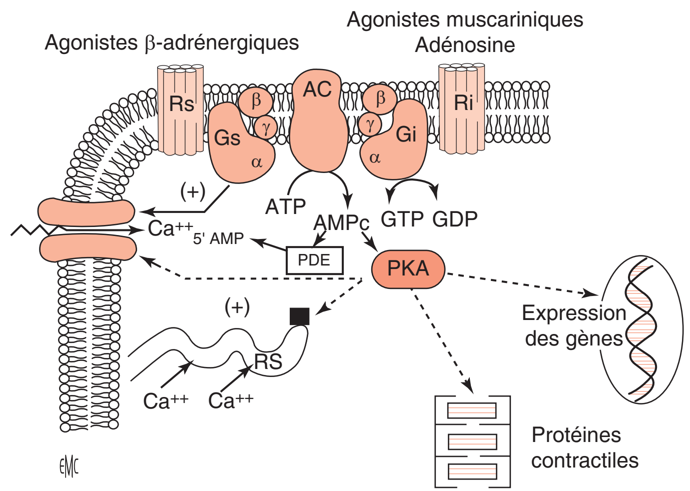


Figure 17. Schéma de l'activation de la chaîne récepteur β-protéine G-adénylate cyclase (AC). La liaison du ligand avec le récepteur β-adrénergique (Rs) entraîne l'activation de la protéine Gs qui transforme le GTP en GDP. La protéine activée active elle-même l'adénylate cyclase qui transforme l'ATP en AMPc. Noter que l'adénylate cyclase est couplée négativement (Ri-Gi) à un système inhibiteur similaire représenté par exemple par les récepteurs muscariniques ou de l'adénosine. L'AMPc active la protéine kinase A qui phosphoryle et active de nombreux substrats. L'AMPc est ensuite dégradée par les phosphodiestérases (PDE). Rs : réticulum sarcoplasmique.

transmembranaires qui présentent de grandes homologies avec de nombreuses protéines membranaires comme la rhodopsine (pigment visuel) ou les récepteurs muscariniques. L'extrémité NH_2 terminale est située à la face externe de la cellule et l'extrémité carboxyterminale, cytoplasmique, possède des résidus sérine et thréonine qui sont des sites de phosphorylation et qui jouent un rôle de découplage avec la protéine G.

> **Point fort**
>
> La principale régulation intrinsèque du cœur est représentée par la loi de Starling.
> Sur cœur entier, la loi de Starling est l'augmentation de l'éjection lorsque le volume télédiastolique est augmenté.
> Sur le plan cellulaire, la loi de Starling correspond à un allongement des sarcomères et une augmentation du degré d'activation du muscle.
> L'allongement prolongé du myocarde est un stimulus majeur de l'hypertrophie cardiaque.

Système de couplage récepteur *β*-adénylate cyclase : protéine Gs

Les protéines G sont des protéines ubiquitaires de l'organisme. On en connaît de nombreuses sortes : Gs, Gi, Go, Gp, etc.

Les protéines G sont des hétérotrimètres composées de sous-unités αβ, et γ. La sous-unité α possède une haute affinité pour le nucléotide guanylique, le guanosine triphosphate (GTP) ; elle a une activité GTPasique, c'est-à-dire qu'elle clive le GTP pour donner du guanosine diphosphate (GDP).

L'activation de la protéine Gs purifiée conduit à sa dissociation en une sous-unité α liant le GTP d'une part, et en sous-unités β-γ d'autre part. Lorsque la sous-unité Gs-α lie le GDP, un complexe αβγ stable se forme. La substitution du GDP par du GTP entraîne la dissociation en Gs-α-GTP d'une part, et βγ d'autre part. Le complexe Gs-α-GTP interagit avec l'adénylate cyclase pour l'activer.

L'hydrolyse du GTP en GDP permet au complexe Gs-α-GDP-βγ de se reconstituer et de terminer ce cycle d'activation.

Effecteur du récepteur *β*-adrénergique : adénylate cyclase

L'unité catalytique de l'adénylate cyclase, à cause de son instabilité et des difficultés rencontrées pour sa purification, a été le dernier élément cloné du système β-adrénergique.

La structure déduite du séquençage de son ADN complémentaire en fait une protéine à 12 passages transmembranaires, les deux extrémités NH_2 et COOH terminales étant intracytoplasmiques. C'est probablement un long domaine de 43 kDa, intracytoplasmique, qui contient une séquence liant l'ATP et le convertissant en AMPc.

Protéines effectrices du système *β*-adrénergique

L'AMPc a été appelé second messager intracellulaire des processus d'activation du système β-adrénergique.

La dernière étape est l'activation de la protéine kinase A qui a de nombreux substrats. Un des principaux est le canal calcique lent qu'elle phosphoryle, augmentant l'influx de calcium par l'ouverture des canaux calciques lents. Cette augmentation de Ca^{2+} intracellulaire augmente la libération de Ca^{2+} par le réticulum sarcoplasmique. La relaxation est aussi accélérée par le recaptage de calcium qui est augmenté par la phosphorylation de la Ca^{2+}-ATPase et du phospholamban du réticulum sarcoplasmique (cf. supra) et par la phosphorylation de la troponine I. La protéine kinase A agit aussi en augmentant la glycogénolyse.

La limitation de la réaction se fait par deux mécanismes principaux : la désensibilisation des récepteurs et l'hydrolyse de l'AMPc.

Désensibilisation des récepteurs *β*-adrénergiques

La chaîne de réactions est arrêtée par un mécanisme appelé désensibilisation lorsque l'agoniste reste en contact avec le récepteur. Pour les récepteurs β-adrénergiques, elle est liée à une phosphorylation par une kinase spécifique du récepteur β-adrénergique, la GRK (pour *G protein coupled receptor kinase*, précédemment appelée *beta-adrenoreceptor kinase*, BARK). Lorsque le récepteur β est phosphorylé, il est découplé de l'adénylate. La production d'AMPc est donc autorégulée. Une fois phosphorylé par la GRK, le récepteur β change de forme, ce qui permet la fixation d'une protéine appelée β-arrestine. Le complexe protéique ainsi formé subit alors un processing dans des puits de clathrine. Les récepteurs peuvent alors soit être détruits dans le lysosome (*down-regulation*), soit être déphosphorylés par une GPR phosphatase, ce qui libère le récepteur de la β-arrestine et le récepteur est redirigé vers la membrane plasmique.

Hydrolyse de l'AMPc

Les phosphodiestérases (PDE) sont des enzymes qui dégradent les nucléotides cycliques, l'AMPc et le GMPc. Les PDE sont formées à partir de 21 gènes et elles sont classées en 11 familles. La nomenclature des PDE est désignée sous la forme PDENL où N est un chiffre de 1 à 11 correspondant à la famille de gènes de cette protéine et L est une lettre (A, B ou C) correspondant à la sous-famille. En outre un dernier chiffre peut être ajouté pour indiquer un variant d'épissage alternatif. On a ainsi la PDE1A qui est exprimée dans le cœur et qui hydrolyse l'AMPc. Les principales PDE qui sont présentes dans le cœur et qui sont capables d'hydrolyser l'AMPc sont les PDE1, 2, 3 et 4 dont certains membres hydrolysent aussi le GMPc [39].

Médicaments et cibles thérapeutiques

Nous avons vu, lors de la description rapide des différents canaux et pompes, les agents qui altèrent leur fonction. Nous décrivons ici un peu plus en détail les principaux agents pharmacologiques qui agissent sur le système β-adrénergique ainsi que les bases théoriques du mécanisme d'action des agents qui modifient la concentration calcique intracellulaire : les digitaliques et les agents agissant sur le canal calcique.

Agonistes et antagonistes du système *β*-adrénergique

On peut agir pharmacologiquement sur ce système par deux mécanismes essentiels : soit en agissant directement sur les récepteurs β1-adrénergiques par des agonistes ou, inversement, par des antagonistes β [40] ; soit en inhibant les phosphodiestérases, ce qui empêche l'hydrolyse de l'AMPc produite. Les inhibiteurs les plus connus des phosphodiestérases sont l'amrinone et la milrinone, qui ont donc des effets inotropes positifs importants.

Digitaliques [41]

L'ouabaïne, digitalique de référence, se fixe sur la Na^+-K^+-ATPase et bloque les transports de Na^+ et K^+. Le Na^+ ne peut plus sortir de la cellule et s'accumule sous la membrane. Ainsi, le gradient de concentration entre Na^+ extracellulaire et intracellulaire diminue, ralentissant l'échange Na^+/Ca^{2+}, et entraînant ainsi une accumulation de calcium sous-membranaire. Ce dernier agit directement sur la libération de Ca^{2+} par le réticulum sarcoplasmique et augmente l'entrée de Ca^{2+} par le canal calcique lent. Le bilan est donc une augmentation du Ca^{2+} intracellulaire mis à la disposition du système contractile, d'où un effet inotrope positif.

Agonistes et antagonistes du canal calcique [42]

Les antagonistes calciques agissent en bloquant l'entrée du calcium intracellulaire par le canal calcique lent. Lorsque l'on ajoute un antagoniste calcique sur une préparation de *patch-clamp*, deux modes de réponse sont possibles. Lors de la première stimulation 3 minutes après l'addition de l'antagoniste, soit le courant calcique n'a pas varié avant que l'on stimule à nouveau la préparation mais diminue au fur et à mesure que l'on poursuit la stimulation, c'est le phénomène de *use-dependence*, produit par le vérapamil par exemple, qui agit sur le canal ouvert ; soit le courant calcique est totalement inhibé d'emblée ; il n'y a pas de *use-dependence* (nifédipine). Les antagonistes calciques agissent aussi d'une façon qui peut dépendre de la fréquence de stimulation (fréquence dépendance) et du niveau de potentiel membranaire (voltage dépendance), ce qui est important en clinique car toutes les cellules ne sont pas forcément au même potentiel de repos (par exemple le myocarde normal et le myocarde ischémique). À l'opposé des antagonistes calciques, il existe des substances qui peuvent

activer le canal lent comme le BAY-K8644 qui a donc une potentialité inotrope positive, mais l'entrée du calcium est aussi augmentée dans les cellules musculaires lisses périphériques, entraînant une vasoconstriction et une augmentation de la pression artérielle qui empêche son utilisation en clinique.

Protéines contractiles

La régulation de la contractilité au niveau des protéines contractiles peut se faire par différents mécanismes.

L'affinité des protéines contractiles pour le calcium peut être modifiée. De nombreux facteurs peuvent modifier la relation liant la force de contraction à la concentration intracellulaire en Ca^{2+}. Le plus connu est le pH, l'acidose diminuant la sensibilité au calcium des protéines contractiles en déplaçant vers la droite la courbe liant la force contractile à la concentration de calcium. Un autre exemple est celui de la variation de la constante d'affinité de la troponine C pour le calcium en fonction de la longueur initiale qui est un des mécanismes de la loi de Starling. Le seul agent thérapeutique de cette famille actuellement utilisé est le levosimendan qui agit aussi sur un canal potassique ATP-dépendant [43].

Thérapie génique et thérapie cellulaire

On ne saurait passer sous silence les importantes recherches actuelles sur la thérapie génique et thérapie cellulaire. La thérapie cellulaire sort du cadre de cet exposé. En ce qui concerne la thérapie génique, celle-ci a pu se développer grâce à la connaissance de la structure des protéines, des mécanismes conduisant à leur activation et de leur fonction ainsi que de leurs anomalies au cours des maladies cardiaques. Les principales cibles actuellement évaluées sont les protéines du réticulum sarcoplasmique et les protéines intervenant dans l'apoptose. Leur description mériterait un chapitre entier mais le lecteur intéressé par les derniers développements de ces recherches peut consulter deux revues générales récentes [44, 45].

> “ *Point fort*
>
> Le système β-adrénergique est formé au niveau cellulaire de trois éléments : le récepteur β-adrénergique lui-même qui est couplé à une protéine G activatrice, elle-même activant l'adénylate cyclase qui transforme l'ATP en AMP cyclique (AMPc).
>
> L'AMPc formé active la protéine kinase A (PKA) qui phosphoryle ses cibles qui permettent l'augmentation de la contraction et de la relaxation.
>
> La désensibilisation du récepteur permet l'arrêt de la réaction β-adrénergique. La première étape est sa phosphorylation par une GRK (G *protein-coupled receptor kinase*) précédemment appelée BARK (β-*adrenoreceptor kinase*).
>
> Un deuxième mécanisme d'arrêt de la réaction β-adrénergique est l'hydrolyse de l'AMPc formé et hydrolysé par les phosphodiestérases.

■ Conclusion

Lorsque l'on se replace dans une perspective historique, la régulation de la contraction cardiaque a été expliquée d'abord par les variations de la longueur des fibres cardiaques en télédiastole (loi de Starling). Au milieu des années 1950, ce sont surtout les régulations biochimiques de la cellule cardiaque et les modifications du couplage excitation-contraction qui étaient étudiées. Avec le développement de la biologie moléculaire, on s'intéresse maintenant à la régulation du travail cardiaque par les modifications de l'expression des gènes.

La régulation de la contraction cardiaque se fait avec des bases de temps différentes. La régulation de Starling intervient sur une base de réponse de contraction à contraction, permettant des ajustements hémodynamiques immédiats lors de variations de conditions de charge. Les modifications du couplage excitation-contraction et de la contractilité cardiaque sont, elles, des réponses à court terme du cœur lors des interventions physiologiques et pharmacologiques comme celles induites par les neurotransmetteurs et les agents pharmacologiques. La régulation par altération de l'expression des gènes (biologie moléculaire) est une adaptation à long terme des cellules lors de modifications chroniques des conditions de charge, lors des endocrinopathies et lors du vieillissement.

On connaît maintenant le potentiel remarquable à la diversité des protéines des cellules myocardiques et la plasticité de l'expression des différentes isoformes des protéines clés. Deux mécanismes moléculaires principaux permettent l'adaptation de la cellule cardiaque à des modifications de l'expression des gènes : une adaptation quantitative par stimulation ou inhibition de l'expression des gènes (par exemple stimulation de l'expression des gènes de la myosine, ce qui permet l'hypertrophie) ou *down-regulation* (la Ca^{2+}-ATPase du réticulum sarcoplasmique par exemple) et adaptation qualitative avec réexpression des gènes du génome fœtal comme par exemple chez le rat, l'expression de l'isoforme lente de la myosine. L'ensemble des rôles des différentes protéines et leur régulation lors de processus physiopathologiques a largement bénéficié ces dix dernières années du développement d'animaux transgéniques dont un gène a été surexprimé ou au contraire d'animaux dont un gène a été invalidé. Il n'a pas été possible au cours de ce bref exposé de citer les principaux modèles, chacune des protéines citées ayant bénéficié d'au moins un modèle de ce type.

Cet exposé est centré sur la contraction du cœur isolé et sur les mécanismes cellulaires et moléculaires permettant la contraction. Sur le cœur in situ, outre les modulations que nous venons de décrire, il existe de très nombreux facteurs qui peuvent modifier la performance ventriculaire, principalement l'interaction entre le cœur et la circulation périphérique, l'interaction entre le ventricule droit et le ventricule gauche, l'effet du péricarde, des influences neurohormonales perpétuellement changeantes, etc. Il est donc complètement illusoire, même si on l'étudie sur l'animal éveillé (puisque l'anesthésie modifie la contractilité et les réflexes), de vouloir caractériser la fonction ventriculaire par un index unique, aussi sophistiqué soit-il. C'est plutôt par une analyse soigneuse des performances ventriculaires, dans différentes situations de charge et de « contractilité », qu'il faut aborder l'étude de la performance cardiaque.

■ Références

[1] Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol* 1952;**117**:500-44.

[2] Koopmann TT, Bezzina CR, Wilde AA. Voltage-gated sodium channels: action players with many faces. *Ann Med* 2006;**38**:472-82.

[3] Nargeot J, Charnet P. Diversité moléculaire des canaux calciques : du gène à la fonction. *Med Sci (Paris)* 1994;**10**:1293-308.

[4] Mitra R, Morad M. Two types of calcium channels in guinea pig ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;**83**:5340-4.

[5] Barry DM, Nerbonne JM. Myocardial potassium channels: electrophysiological and molecular diversity. *Annu Rev Physiol* 1996; **58**:363-94.

[6] Tristani-Firouzi M, Chen J, Mitcheson JS, Sanguinetti MC. Molecular biology of K(+) channels and their role in cardiac arrhythmias. *Am J Med* 2001;**110**:50-9.

[7] Schwinger RH, Bundgaard H, Muller-Ehmsen J, Kjeldsen K. The Na, K-ATPase in the failing human heart. *Cardiovasc Res* 2003;**57**:913-20.

[8] MacLennan DH, Rice WJ, Green NM. The mechanism of Ca^{2+} transport by sarco(endo)plasmic reticulum Ca^{2+}-ATPases. *J Biol Chem* 1997;**272**:28815-8.

[9] Schulze D, Kofuji P, Hadley R, Kirby MS, Kieval RS, Doering A, et al. Sodium/calcium exchanger in heart muscle: molecular biology, cellular function, and its special role in excitation-contraction coupling. *Cardiovasc Res* 1993;**27**:1726-34.